

# Localización del ganglio centinela en el carcinoma de vulva

Sergi Vidal-Sicart<sup>1</sup>  
Luis M. Puig-Tintoré<sup>1</sup>  
Jaume Ordí<sup>2</sup>  
José A Lejárcegui<sup>1</sup>

Servicio de Medicina Nuclear (Centre de Diagnòstic per la Imatge)  
<sup>1</sup>Sección de Ginecología Oncológica y Prevención del Cáncer. Instituto Clínico de Ginecología, Obstetricia y Neonatología  
<sup>2</sup>Servicio de Anatomía Patológica Hospital Clínico IDIBAPS. Universidad de Barcelona

## Resumen

**Objetivo:** Demostrar, en el cáncer de vulva, que el ganglio centinela (GC) es el primero que se metastatiza y su negatividad descarta la metástasis en el resto de los ganglios.

**Material y métodos:** El día previo a la intervención quirúrgica se inyectó nanocoloide-Tc<sup>99m</sup> peritumoral en 26 pacientes con carcinoma escamoso de vulva y se localizó el GC. Inyección intradérmica de colorante al inicio de la intervención. Disección del GC, seguida de linfadenectomía y tratamiento de la vulva según indicación clínica.

**Resultados:** Identificación del GC en el 96% de las pacientes. Se aislaron 46 GC de 37 ingles. En 8 pacientes (30,8%) el GC mostró metástasis del carcinoma. El 33% de los GC positivos presentaban micrometástasis, diagnosticadas con cortes seriados y citoqueratinas. Además se evidenciaron 7 ganglios con metástasis de 239 ganglios no-centinelas (GnoC). Con GC negativo todos los GnoC fueron negativos, valor predictivo negativo de 100%.

**Conclusión:** En ausencia de metástasis del ganglio centinela la posibilidad de metástasis en otros ganglios es insignificante.

**Palabras clave:** Carcinoma escamoso de vulva. Linfogammagrafía. Ganglio centinela

## Summary

**Aim:** To demonstrate that sentinel lymph node (SLN) in vulvar cancer patients is the first one that receives the metastatic cells from tumour and its negativity rule out metastatic involvement of the remaining nodes.

**Method:** The day before surgery a lymphoscintigraphy was performed to 26 patients with squamous vulvar cancer by injecting a colloid labelled with 99mTc. After SLN visualization its location was externally marked on the skin. A blue dye was injected fifteen min before surgery. After SLN surgical identification a regional lymphadenectomy and vulvectomy were performed.

**Results:** The SLN was identified in 96% of patients. A total of 46 SLNs were harvested in 37 groins. In 8 patients (30.8%) the SLN showed metastases. A 33% of positive SLNs had micrometastases diagnosed by multiple sectioning and cytokeratine study of the SLN. Furthermore, 7 out of 239 non-SLN showed metastases. Interestingly, when the SLN was negative all non-SLNs in these patients

were negative too. So, the negative predictive value was 100% in our series.

**Conclusion:** When SLN is not metastatic, the possibility of involvement in other nodes is negligible.

**Key words:** Squamous vulvar cancer. lymphoscintigraphy. Sentinel lymph node

## Introducción

El concepto de ganglio centinela (GC) como primer ganglio de una región linfática, al que drena un tumor maligno y cuyo estado es indicativo del resto de los ganglios de dicha región, ha sido validado en pacientes con melanoma cutáneo y cáncer de mama<sup>1-3</sup>. La demostración, en el cáncer de vulva, de que el GC es el primero que se metastatiza y si es negativo descarta la posibilidad de metástasis en el resto de los ganglios, permitiría reducir la elevada morbilidad que se asocia con la linfadenectomía inguinofemoral, sin disminuir la tasa de curación.

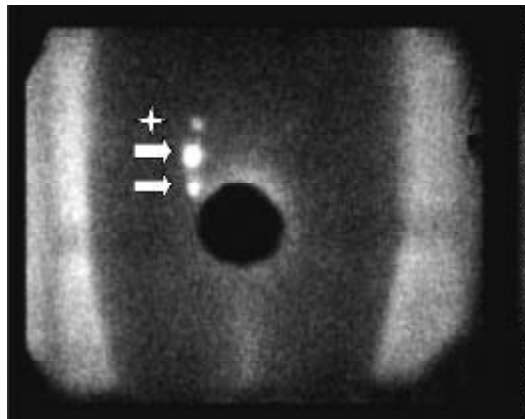
El factor pronóstico más importante en el cáncer de vulva es el estado de los ganglios regionales<sup>4</sup>. La extensión linfática a la ingle es frecuente y precoz. Del 5 al 30% de los cánceres en estadio IB presentan adenopatías inguinales positivas<sup>5</sup>, sin embargo, la exploración clínica o las técnicas de imagen son poco fiables para detectar la metástasis ganglionar, e incapaces de diagnosticar la metástasis microscópica. Esto justificó que, junto a la vulvectomía radical, se realizara una linfadenectomía inguinofemoral bilateral, en bloc. Sin embargo, los buenos resultados oncológicos de esta cirugía se acompañaban de una elevada morbilidad, tanto inmediata como tardía. Además, dicho tratamiento resulta excesivo e innecesario en, al menos, el 70% de las pacientes en estadio IB<sup>6</sup>. En este contexto es prioritario disponer de técnicas que valoren con exactitud el estado de los ganglios. Para la identificación del GC en la vulva se han propuesto dos técnicas, según se utilice

Correspondencia:  
Dr. S. Vidal-Sicart  
Hospital Clinic Barcelona  
Servei de Medicina Nuclear  
Villarroel, 170  
08036, Barcelona  
E-mail: svidal@clinic.ub.es

Tabla 1.  
Estadística Tumores  
Malignos de la Vulva  
(Junio 1998-Enero  
2002)

Diagnóstico	Nº Casos	Ganglio Centinela
Carcinoma escamoso		
Estadio IA	2	-
Estadio IB	12	12
Estadio II	10	7
Estadio III	12	7
Estadio IV	3	-
Subtotal:	39	26
Carcinoma verrucoso	3	-
Melanoma	4	3
Basalioma	1	-
<b>Total:</b>	<b>47</b>	<b>29</b>

Figura 1.  
Linfogammagrafía  
preoperatoria en la que  
se observa el drenaje  
unilateral inguinal  
derecho y la presencia  
de 2 GC (flechas) y un  
G no C (estrella)



un colorante vital (azul isosulfán)<sup>7</sup> o un trazador radiactivo (Tc<sup>99m</sup> nanocoloidal)<sup>8</sup>. Su utilización conjunta facilita y asegura la localización del GC<sup>9</sup>. En este estudio se describe la experiencia y los resultados obtenidos con el empleo de ambas técnicas en la identificación del GC en el cáncer de la vulva.

## Material y métodos

Desde junio de 1998 a enero del 2002 se han estudiado 29 pacientes con tumores malignos de la vulva (Tabla 1), de los cuales 26 correspondían a carcinomas escamosos, (edad media: 74,1 ± 12,9 años, rango 41-95 años). El criterio para la inclusión en el estudio fue la indicación de practicar linfadenectomía en pacientes propuestas inicialmente para una intervención con finalidad curativa.

El día antes de la operación se administró nanocoloide (Lymphoscint®, Amersham, Saluggia, Italia) marcado con Tc<sup>99m</sup>. Se inyectaron 2-3 dosis alrededor de la lesión, de 0,75 a 1 mCi cada una, por vía intradérmica y seguidamente se realizó un estudio

gamma-gráfico dinámico (imágenes secuenciales de 30 s de duración) durante 10-20 minutos, lo que permitió visualizar en un 85% de los casos el conducto linfático eferente de la lesión además del GC y, en el 15% restante la aparición del GC, sin visualización previa del linfático eferente (Figura 1). Posteriormente se realizaron imágenes estáticas (5 minutos cada una) para localizar y marcar externamente la situación del ganglio centinela en una o ambas ingles. Unos minutos antes de la intervención, se administró por vía intradérmica-peritumoral el colorante vital (mayoritariamente azul de metileno).

Para la exéresis del GC se realizó una incisión de 2-3 cm sobre la zona previamente localizada. Durante la intervención una sonda manual conectada a un contador de radiación gamma permitió guiar la disección hasta el GC que se identificó observando el incremento del contejo de radiación en relación con el contejo basal. Se consideró significativa una relación del contejo entre el GC y el fondo de 3/1 (*in vivo*) y 10/1 (*ex vivo*) y por su color azul<sup>10</sup>. El GC se extirpó selectivamente y se remitió para estudio histológico. Cuando se apreció un segundo o tercer GC se procedió igualmente. Finalmente se realizó una linfadenectomía inguinal reglada y se correlacionó el estado de los ganglios con el del GC.

El estudio histológico del GC se efectuó realizando secciones de 2 mm de espesor, siguiendo el diámetro menor. El primer corte de cada sección se tiñó con hematoxilina eosina (H&E). En caso de ser negativo, se separaban 400 micras de cada sección y se hacía una H&E y una citoqueratina de amplio espectro. En las piezas de linfadenectomía inguinal se realizó un estudio macroscópico cuidadoso, aislándose todos los ganglios linfáticos, los cuales fueron seccionados por la mitad e incluidos en su totalidad, efectuándose un corte de cada bloque, que se tiñó con H&E.

## Resultados

El GC se localizó con colorante vital en 23 de 26 pacientes (88%) y con trazador radiactivo en 25 de 26 (96%) (Tabla 2). El único caso en que no se identificó el GC con ninguna de ambas técnicas fue la paciente intervenida previamente con exéresis local, en la que se inyectó el trazador y el colorante alrededor de la cicatriz previa. El ganglio centinela se encontró en todos los casos por debajo de la fascia de Camper y en posición cefálica con respecto al pliegue inguinal. En dos casos se localizó por encima del ligamento inguinal y en otros dos dentro del conducto inguinal.

<b>Identificación GC:</b>	<b>Colorante</b>	88%	(23/26)
	<b>Radiotrazador</b>	96%	(25/26)*
	*1 no identificado: exéresis lesional previa		
Ingles con GC:	31 Unilateral: 19 Bilateral: 6		
Ganglios Centinelas:	46	1 GC	18 ingles
		2 "	11 "
		3 "	2 "
	Total ingles disecadas:	37	Unilateral: 15      Bilateral: 11
	Ganglios No Centinelas:	239	
	Total Ganglios:	285	10,9 / paciente      7,9 / ingle

Tabla 2.  
Resultados  
localización GC

Estadio	Pacientes n	Ingles n	Ganglios Centinela		Ganglios No Centinela		Total Ganglios	
			n	(+)	n	(+)	n	(+)
IB	12	14	22	0	77	0	99	0
II	7	11	15	4	67	1	71	5
III	7	12	9	5	95	6	104	11
<b>Total</b>	<b>26</b>	<b>37</b>	<b>46</b>	<b>9</b>	<b>239</b>	<b>7</b>	<b>285</b>	<b>16</b>
%								
GC (+)	30,8	21,6		19,5				
GnoC (+)						2,9		
<b>Total (+)</b>								<b>5,6</b>

Tabla 3.  
Resultados globales  
y por estadios

Se diagnosticó metástasis del carcinoma de vulva en 16 ganglios, 9 GC y 7 ganglios no-centinelas (GnoC) (Tabla 3). En conjunto, el GC fue positivo en el 30,8% de las pacientes, el 21,6% de las ingles disecadas. En las 12 pacientes en estadio IB, el GC fue negativo en los 22 GC aislados y tampoco se evidenció metástasis en ninguno de los 77 GnoC. En las 7 pacientes en estadio II hubo 4 GC positivos de los 15 GC aislados de 11 ingles. En ellas de los 81 GnoC extirpados, únicamente se observó uno con metástasis, en una paciente con GC también positivo. En las 7 pacientes en estadio III se estudiaron 12 ingles hallando metástasis en 5 de los 9 GC y en 6 de los 95 GnoC. Con GC negativo, no se encontró ningún GnoC con metástasis, por lo que el valor predictivo negativo ha sido del 100%.

Las metástasis en el GC tenían un tamaño que oscilaba entre menos de 1 mm y 10 mm. El estudio del GC con bisección simple y H&E permitió diagnosticar 6 metástasis, mientras que al añadir las cortes seriados y tinción con citoqueratinas se diagnosticaron otros 3 GC, con tamaños de la metástasis de <1, 2 y 2 mm.

Las pacientes operadas hasta diciembre de 2001 fueron seguidas durante un período medio de 17 meses. Todas las pacientes en estadio I-II estaban

libres de enfermedad, excepto la paciente con un cáncer sincrónico de vulva y cuello que presentó una recidiva pélvica del cáncer cervical a los 13 meses y falleció a los 20 meses. Otra paciente presentó una recidiva local a los 6 meses que se resolvió con exéresis. La morbilidad asociada con el procedimiento fue nula.

## Discusión

La posibilidad de realizar el mapa del drenaje linfático del cáncer de vulva mediante el empleo de trazadores radiactivos y colorantes vitales, abre un nuevo capítulo en el tratamiento de esta patología. El concepto de GC, validado ya en el melanoma y el cáncer de mama, ofrece la posibilidad de realizar una biopsia ganglionar selectiva y diagnosticar la posible diseminación linfática de la que depende la realización o no de una linfadenectomía inguinal. Ante un GC negativo se evitaría la realización de una cirugía agresiva que representa un sobretratamiento innecesario.

En el cáncer de vulva, en ausencia de metástasis en los ganglios inguinales superficiales, es excepcional la afectación de los ganglios profundos o de los

Tabla 4.  
Revisión de la literatura

1º Autor	Año	Referencia	Técnica	Casos N°	Estadio	Identificación %	Positivos %	VP Negativo %
Levenback	1994	7	CV	9	T1-T2	78	22	100
Levenback	1995	15	CV	21	T1-T3	86	28	100
Echt	1999	18	CV	12	-	75	-	-
Ansik	1999	19	CV	51	-	56	17	96
Levenback	2000	16	CV	52	T1-T3	88	19	100
De Cesare	1997	8	TR	10	T1-T3	100	30	100
De Cicco	2000	20	TR	37	T1-T2	100	21	100
Terada	1998	9	TR+CV	5	-	100	20	100
De Hullu	1998	21	TR+CV	10	T1-T2	100	20	100
Terada	2000	22	TR+CV	10	-	100	30*	100
De Hullu	2000	23	TR+CV	59	T1-T2	100	32**	100

\* 20% Positivo en cortes seriados + Inmunohistoquímica; \*\* 4% Positivo en cortes seriados + Inmunohistoquímica  
CV = Colorante vital (Azul isosulfán); TR = Trazador radiactivo (Tc<sup>99m</sup> Nanocoloidal); VP = Valor predictivo

pélvicos. El primer trabajo que aplicó este concepto al tratamiento del cáncer fue realizado por DiSaia que en 1979 propuso, junto con el tratamiento de la lesión primaria, realizar una exéresis selectiva de los ganglios superficiales y si estaban libres de metástasis, dar por completado el tratamiento<sup>10</sup>. Sin embargo este proceder no se demostró efectivo, pues se comunicó un 7,4% de recidivas ganglionares en pacientes con ganglios negativos tratadas de esta forma<sup>11</sup>. Debido a que muchas de estas recidivas aparecen al poco tiempo de la intervención, se sospecha que ocurren en ganglios no extirpados durante la misma. En nuestra casuística tenemos dos observaciones que apoyan esta sospecha. Ello puede atribuirse a la localización demasiado inferior de la incisión, que se sitúa por debajo del pliegue inguinal. En nuestros casos siempre hemos encontrado el GC por encima del mismo y en algunos casos a nivel del ligamento inguinal o incluso dentro del conducto inguinal.

El primer intento de identificación del GC en la vulva se publicó por Levenback y cols en 1994<sup>7</sup>. Estos autores identificaron el GC intraoperatoriamente en una serie de 9 pacientes a las que inyectaron azul isosulfán perilesional al inicio de la operación. Posteriormente comunicaron su experiencia en dos series más amplias, de 21 y 52 pacientes con un 86 y 88% de identificación del GC<sup>12,13</sup>.

Estudios con un mayor número de casos, realizados para la identificación del GC en pacientes con melanoma y cáncer de mama, han demostrado que la técnica del azul isosulfán intraoperatorio combinado con la linfoscintigrafía preoperatoria mediante Tc<sup>99m</sup> y la detección intraoperatoria de la radiación gamma es superior al empleo aislado del colorante<sup>14</sup>. El colorante presenta la limitación de que los tejidos deben de ser disecados a ciegas hasta locali-

zar los vasos linfáticos y el GC teñidos de azul, lo que obliga a disecciones amplias, especialmente si el GC esta situado profundamente. La ventaja de la técnica que utiliza radioisótopos es que mediante la linfogammagrafía y la sonda detectora se determina el lugar de la incisión y sirve de guía al cirujano hasta el mismo ganglio, de forma más rápida y consistente.

En la Tabla 4 se presenta una revisión de la literatura. Mediante colorante se consigue identificar el GC en 56-88% de las pacientes, mientras que con trazador radiactivo se identifica en todos los casos. Sin embargo, dada la sencillez de su realización, se sigue empleando en combinación con el Tc<sup>99m</sup>, puesto que facilita la identificación del GC una vez localizada el área a diseccionar con la gamma sonda. Procediendo así identificamos el GC en el 95% de las pacientes. La única paciente que no se identificó había sido operada mediante exéresis lesional tres meses antes.

El número de GC positivos varía en las series entre el 17% y el 32%. Una causa que puede explicar los posibles falsos negativos del GC es la limitación en identificar micrometástasis mediante la valoración histológica convencional, cuando se emplea la técnica de estudio mediante la bisección de los ganglios. La identificación de la micrometástasis ganglionar requiere de una técnica muy minuciosa para evidenciarla. En un estudio reciente se ha señalado que 8 GC negativos con la técnica convencional, al reevaluarlos con múltiples cortes y tinción con citoqueratina se encontraron 2 micrometástasis<sup>15</sup>. En nuestra serie el 50% de las metástasis en el GC se diagnosticaron al practicar cortes seriados y tinción con citoqueratinas. El significado clínico de la micrometástasis ganglionar aislada en el cáncer de vulva se desconoce<sup>16</sup>.

Es necesaria una curva de aprendizaje tanto del cirujano, como del medico nuclear y del patólogo en la realización de esta técnica y este aprendizaje es difícil en este tipo concreto de patología, dada su reducida incidencia. No obstante, la experiencia conseguida en otras patologías puede avalar su realización.

## Conclusiones

Con los recursos técnicos adecuados, tanto de medicina nuclear como del laboratorio de anatomía patológica, la identificación del ganglio centinela en las pacientes con carcinoma de vulva es una técnica sencilla.

En ausencia de metástasis del ganglio centinela la posibilidad de metástasis en otros ganglios de la misma ingle es nula (valor predictivo negativo 100%).

## Bibliografía

- Alazraki N, Eshima D, Herda SC, Murray DR, Vansant JP, Taylor AT. Lymphoscintigraphy, the sentinel node concept and the intraoperative gamma probe in melanoma, breast cancer and other potential cancers. *Semin Nucl Med* 1997;27:55-67.
- Vidal-Sicart S, Piulachs J, Pons F, Castel T, Palou J, Herranz R. Detección del ganglio centinela mediante linfogammagrafía y sonda detectora intraoperatoria en pacientes con melanoma maligno. *Med Clin (Barc)* 1999;112:681-4.
- Valdés Olmos RA, Hoefnagel CA, Nieweg OE, Jansen L, Rutgers EJT, Borger *et al.* Lymphoscintigraphy in oncology: a rediscovered challenge. *Eur J Nucl Med* 1999;26(Suppl):S2-S10.
- Gonzalez Merlo J, Puig Tintoré LM. Cáncer de vulva (estudio cooperativo nacional: resumen y conclusiones). En: González Merlo J, Iglesias Guiu J, Burzaco I, Puig Tintoré LM. *Avances en Obstetricia y Ginecología, Salvat De* 1986;9:327-45.
- Puig-Tintoré LM, Jou Collell P, Casanova Domenech L, Lejarcegui Fort JA, Guix Melcior B. Neoplasia intraepitelial y cáncer de la vulva. En: González-Merlo J *et al.* *Oncología ginecológica*. Barcelona: Salvat (ISBN: 84-345-2520-8), 1991;1-60.
- Hacker NF, Van der Velden J. Conservative management of early vulvar cancer. *Cancer* 1993;71(4 Suppl): 1673-7.
- Levenback C, Burke TW, Gershenson DM, Morris M, Malpica A, Ross MI. Intraoperative Lymphatic Mapping for Vulvar Cancer. *Obstet Gynecol* 1994; 84:163-7.
- DeCesare SL, Fiorica JV, Roberts WS, Reintgen D, Arango H, Hoffman MS, *et al.* A pilot study utilizing intraoperative lymphoscintigraphy for identification of the sentinel lymph nodes in vulvar cancer. *Gynecologic Oncology* 1997; 66(3):425-8.
- Terada KY, Coel MN, Ko P, Wong JH. Combined use of intraoperative lymphatic mapping and lymphoscintigraphy in the management of squamous cell cancer of the vulva. *Gynecol Oncol* 1998;70:65-9.
- DiSaia PJ, Creasman WT, Rich WM. An alternative approach to early cancer of the vulva. *Am J Obstet Gynecol* 1979;133: 825-30.
- Stehman FB, Bundy BN, Dvoretzky PM, Creasman WT. Early stage I carcinoma of the vulva treated with ipsilateral superficial inguinal lymphadenectomy and modified radical hemivulvectomy: a prospective study of the gynecologic oncology group. *Obstet Gynecol* 1992;79:490-7.
- Levenback C, Burke TW, Morris M, Malpica A, Lucas KR, Gershenson DM. Potential applications of intraoperative lymphatic mapping in vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 1995;59:216-20.
- Levenback C, Coleman RL, Burke TW, Bevers MW, Bodurka-Bevers D, Wolf JK, Gershenson DM: Intraoperative Lymphatic Mapping of the Vulva with Blue Dye. *Gynecologic Oncology* 2000;76:234.
- De Cicco C, Sideri M, Bartolomei M, Grana C, Cremonesi M, Fiorenza M, Maggioni A, Bocciolone L, Mangioni C, Colombo N, Paganelli G. Sentinel node biopsy in early vulvar cancer. *Br J Cancer* 2000; 82:295-9.
- de Hullu JA, Hollema H, Piers DA, Verheijen RH, Van Diest PJ, Mourits MJ, *et al.* Sentinel lymph node procedure is highly accurate in squamous cell carcinoma of the vulva. *J Clin Oncol* 2000;18(15):2811-16.
- Terada KY, Shimizu DM, Wong JH. Sentinel Node Dissection and Ultrastaging in Squamous Cell Cancer of the Vulva. *Gynecol Oncol* 2000;76:40-44.